



## **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

### **VIH e Doença das Artérias Coronárias**

(Revisão da Literatura)

Gonçalo Miguel Martins dos Santos

---

**Janeiro '2017**



## **TRABALHO FINAL**

### **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cardiologia

### **VIH e Doença das Artérias Coronárias**

(Revisão da Literatura)

Gonçalo Miguel Martins dos Santos

**Orientado por:**

Dra. Mónica Mendes Pedro

---

**Janeiro '2017**



## **Resumo**

A introdução da terapêutica anti-retroviral alterou a apresentação clínica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) de uma infecção aguda para uma patologia crónica tratável. Assim, presentemente os doentes infectados pelo VIH têm uma esperança de vida equiparável à da população não infectada, pelo que irão estar também naturalmente sujeitos ao aparecimento dos factores de risco cardiovascular e às suas consequências.

Actualmente e nos países desenvolvidos, a doença das artérias coronárias é uma causa emergente de morbilidade e de mortalidade em pessoas infectadas com o VIH. Diversos estudos realizados concluíram que estes indivíduos têm maior risco de sofrer síndrome coronário agudo do que a restante população, sugerindo que a própria infecção pelo VIH desempenha um papel como factor de risco cardiovascular. Por outro lado, apesar dos doentes sob terapêutica anti-retroviral apresentarem uma redução da activação imunitária, os níveis dos marcadores inflamatórios permanecem mais elevados do que na população sem infecção pelo VIH. Além disso, alguns fármacos anti-retrovirais estão também associados ao desenvolvimento de complicações metabólicas como a dislipidemia ou a lipodistrofia, com consequente aumento do risco cardiovascular.

O controlo dos factores de risco cardiovascular e o tratamento da doença das artérias coronárias são, assim, fundamentais, devendo ter sempre em conta as possíveis interacções medicamentosas e os efeitos secundários da terapêutica anti-retroviral.

Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão do conhecimento actual sobre as particularidades da doença coronária no doente infectado pelo VIH e da evidência existente relativa à sua terapêutica.

Palavras chave: VIH; doença cardiovascular; doença coronária; activação imunitária; TAR

## **Abstract**

The introduction of antiretroviral therapy has altered the clinical presentation of human immunodeficiency virus (HIV) infection from an acute infection to a chronic treatable condition. Thus, as nowadays HIV-infected patients have a life expectancy comparable to that of the uninfected population, they are also susceptible to the onset of cardiovascular risk factors and to their consequences.

At present and in developed countries, coronary artery disease is an emerging cause of morbidity and mortality in people infected with HIV. Several studies have concluded that these individuals are at a greater risk of developing acute coronary syndrome than the rest of the population, suggesting that HIV infection itself plays a role as a cardiovascular risk factor. On the other hand, although patients on antiretroviral therapy have a reduced immune activation, levels of inflammatory markers remain higher than in the non-HIV infected population. In addition, some antiretroviral drugs are also associated with the development of metabolic complications such as dyslipidemia or lipodystrophy, with a consequent increase in cardiovascular risk.

The control of cardiovascular risk factors and the treatment of coronary artery disease are therefore fundamental, and we should always take into account possible drug interactions and side effects of antiretroviral therapy.

The aim of this paper is to review the current knowledge on the particularities of coronary disease in HIV infected patients and the existing evidence regarding their treatment.

**Key words:** HIV; cardiovascular disease, coronary heart disease; immune activation; ART

# Índice

<b>1 – Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2 – Enquadramento Teórico .....</b>	<b>1</b>
<b>3 – Doença das Artérias Coronárias e Síndrome Coronário Agudo .....</b>	<b>3</b>
3.1 – Fisiopatologia .....	3
3.1.1 – Efeitos do VIH .....	5
3.1.2 – Activação Imunitária .....	9
3.1.3 – Efeitos da terapêutica anti-retroviral .....	11
3.2 – Manifestações .....	15
3.3 – Tratamento .....	16
3.3.1 – Dislipidemia .....	17
3.3.2 – Hipertensão arterial .....	19
3.3.3 – Diabetes Mellitus .....	19
3.3.4 – Antiagregação plaquetária .....	19
3.3.5 – Lipodistrofia .....	20
3.3.6 – Síndrome Coronário Agudo .....	20
<b>4 – Conclusão .....</b>	<b>21</b>
<b>5 – Agradecimentos .....</b>	<b>21</b>
<b>6 – Referências Bibliográficas .....</b>	<b>22</b>

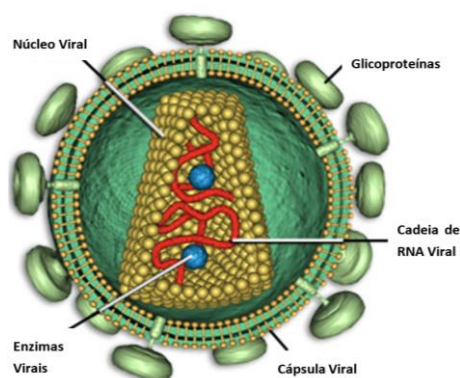


# 1 - Introdução

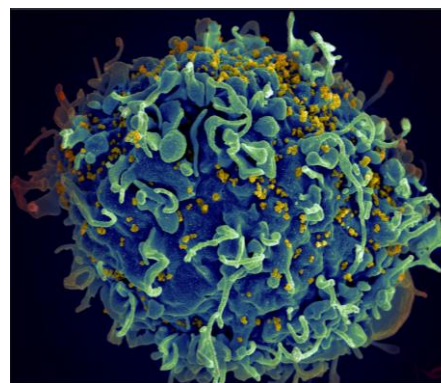
A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é considerada, actualmente e nos países desenvolvidos, uma patologia crónica tratável. Deste modo, os doentes infectados pelo VIH, tendo uma esperança média de vida semelhante à da população não infectada, vão igualmente estar expostos aos diversos factores de risco cardiovascular. Este artigo de revisão tem como objectivo abordar as complicações cardíacas da infecção pelo VIH, dando especial enfoque à doença das artérias coronárias e ao síndrome coronário agudo, a principal causa de morbilidade e mortalidade cardiovascular nesta população. Irá ser realizado um pequeno enquadramento teórico das patologias cardiovasculares mais comuns nestes indivíduos, seguido de um aprofundamento da relação entre a infecção pelo VIH e o desenvolvimento de doença das artérias coronárias. Para terminar, será apresentada uma revisão da evidência existente relativa à sua abordagem terapêutica.

## 2 - Enquadramento Teórico

O VIH (figura 1) é um retrovírus da família dos lentivírus. O VIH foi identificado em 1983 e o seu papel como agente etiológico da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) foi confirmado em 1984. O VIH está presente no sêmen e nas secreções cérvico-vaginais pelo que pode ser transmitido por via sexual. Também é possível ocorrer transmissão de mãe para filho (transmissão vertical) durante a gestação, o trabalho de parto ou o aleitamento, situação que ocorre em 25 a 30% dos casos; esta percentagem diminui para menos de 2% se for instituída terapêutica anti-retroviral (TAR) pré e peri natal à mãe e pós-natal ao recém-nascido. A transmissão pode ainda ocorrer através de transfusões sanguíneas, sendo que actualmente esta via é muito incomum nos países desenvolvidos.<sup>1,2</sup>



(a)



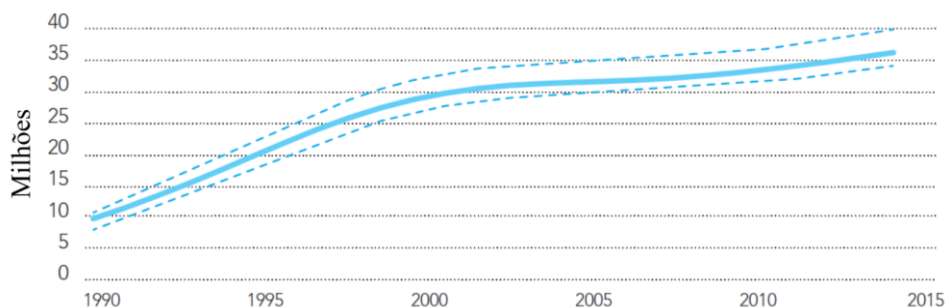
(b)

**Figura 1:** Representação da estrutura molecular do VIH; (a) – representação esquemática; (b) imagem de microscopia electrónica (adaptado de [https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/images/hivstructure\\_figure1.jpg](https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/images/hivstructure_figure1.jpg) e de <http://imgur.com/rCdvo2P>)<sup>3,4</sup>

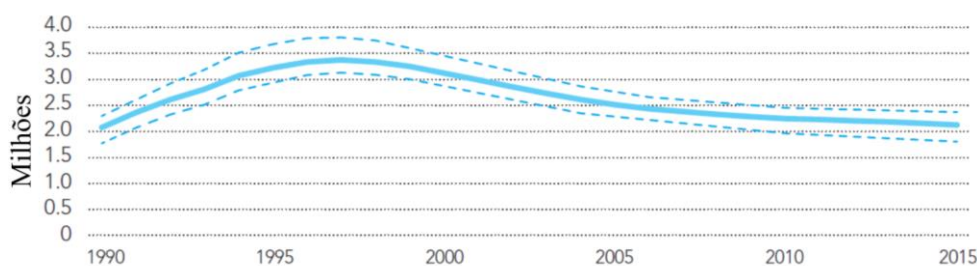


Após a introdução da TAR para a infecção pelo VIH e SIDA em meados de 1990, a história natural da doença sofreu uma mudança de paradigma, passando de uma infecção aguda para uma patologia crónica tratável.<sup>5-7</sup>

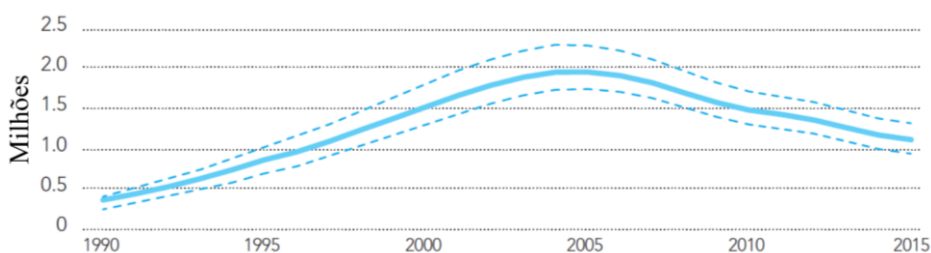
A terapêutica para o VIH tem melhorado ao longo dos últimos anos, sendo esse avanço mais marcado ao longo da última década.<sup>8</sup> Tal é notório pelo facto de, actualmente em todo o mundo, se estimar existirem 35 milhões de pessoas infectadas pelo VIH (gráfico 1), com 2 milhões de novas infecções em 2013 (gráfico 2), o que representa um decréscimo de 38% face ao ocorrido no ano de 2001.<sup>9,10</sup> Por outro lado, o número de mortes pela SIDA continua também a diminuir, com 1,5 milhões de mortes em 2013, o que representa uma redução de 35% face ao ocorrido em 2005 (gráfico 3).<sup>9,10</sup>



**Gráfico 1:** Prevalência da infecção pelo VIH entre os anos de 1990 e 2015 (adaptado de “AIDS-by-the-numbers-2016”)<sup>11</sup>



**Gráfico 2:** Incidência da infecção pelo VIH entre os anos de 1990 e 2015 (adaptado de “AIDS-by-the-numbers-2016”)<sup>11</sup>



**Gráfico 3:** Número de mortes associadas à infecção pelo VIH entre os anos de 1990 e 2015 (adaptado de “AIDS-by-the-numbers-2016”)<sup>11</sup>

Estes indivíduos infectados com VIH têm visto a sua esperança média de vida aumentar, sendo actualmente semelhante à da restante população.<sup>12</sup> Deste modo, tornaram-se também numa população susceptível a inúmeras doenças crónicas, tais como patologias dos foros cardiovascular, renal, hepática, gástrica ou tumoral.

Os doentes com VIH têm um risco de doença cardiovascular aumentado por diversos factores. De entre os vários responsáveis por este risco aumentado são de destacar o estado basal de inflamação crónica, a própria TAR e a grande prevalência de factores de risco cardiovascular nesta população, os quais vão ser responsáveis pela facilitação do desenvolvimento precoce de aterosclerose e de doença isquémica cardíaca.<sup>13-16</sup>

As complicações cardíacas da infecção pelo VIH podem ser divididas em:

- Cardiomiopatia associada ao VIH
- Doença Valvular Cardíaca
- Arritmias
- Doença das Artérias Coronárias e Síndrome Coronário Agudo

Este artigo de revisão vai abordar a relação existente entre a infecção pelo VIH e o desenvolvimento de doença das artérias coronárias (DAC) e de síndrome coronário agudo (SCA).

### **3 – Doença das Artérias Coronárias e Síndrome Coronário Agudo**

Os indivíduos infectados pelo VIH têm um risco aumentado de doença das artérias coronárias em comparação com a restante população na mesma faixa etária.<sup>14,17</sup> Esta patologia é de tal forma importante que, do grupo populacional com acesso à TAR, a DAC corresponde à principal causa de morte de etiologia cardiovascular,<sup>18</sup> além de constituir ainda causa importante de morbilidade.<sup>14</sup>

#### **3.1 – Fisiopatologia**

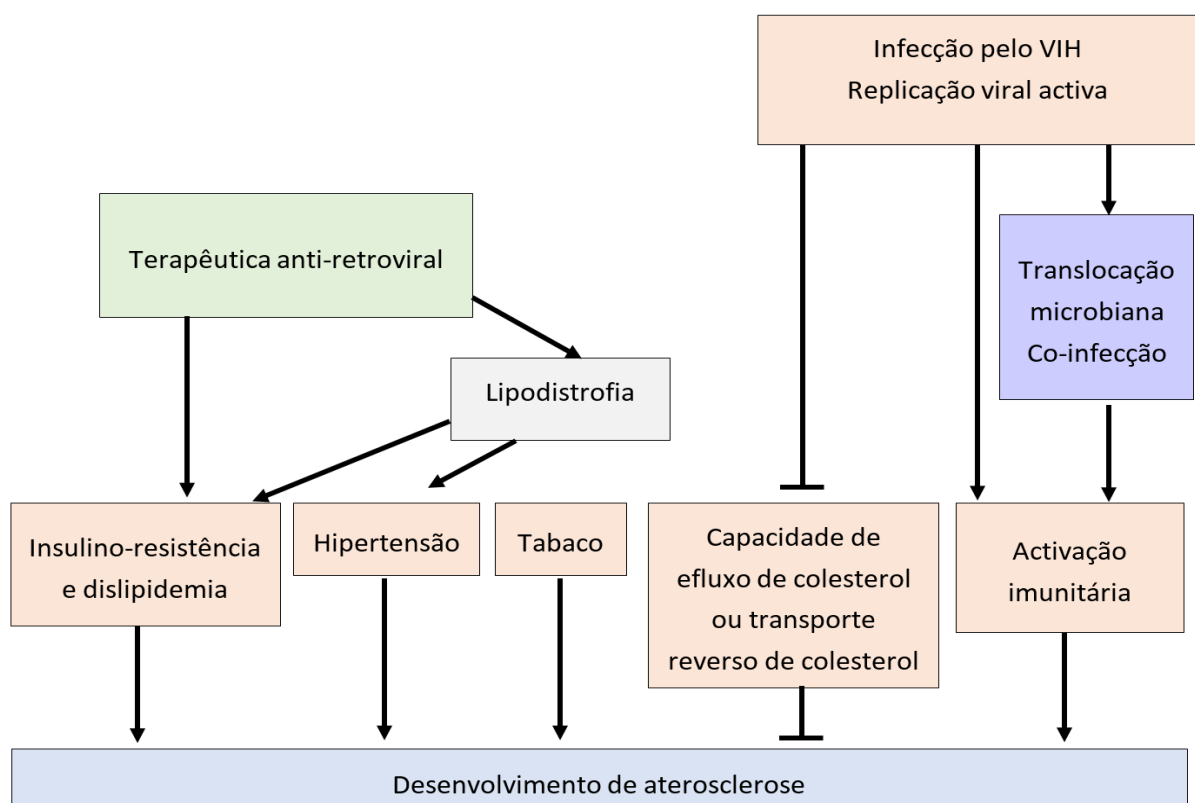
O risco cardiovascular aumentado que estes indivíduos exibem explica-se pela presença de factores de risco cardiovascular tradicionais associada à existência concomitante de outros factores de risco mais específicos. Os indivíduos infectados com o VIH, quando comparados com indivíduos sem infecção, apresentam uma maior incidência dos factores de risco cardiovascular tradicionais como o consumo tabaco, a dislipidemia, a hipertensão arterial ou a diabetes mellitus (DM)<sup>19-22</sup> (tabela 1).

Factor de risco CV	VIH +	VIH -
Tabaco	38 %	18 %
Dislipidemia	23,3 %	17,6 %
Hipertensão arterial	21,2 %	15,9 %
Diabetes Mellitus	11,5 %	6,6 %

**Tabela 1:** Incidência dos factores de risco cardiovascular (CV) nos indivíduos infectados pelo VIH (VIH +) vs população de indivíduos sem a infecção pelo VIH (VIH -) (adaptado de Triant VA et al, 2009)<sup>19</sup>

Importa destacar o papel que o consumo de tabaco apresenta no risco de DAC destes doentes pois, quando comparado com os indivíduos não infectados, este consumo quase que duplica o risco de ocorrência de SCA em doentes infectados com o VIH.<sup>23,24</sup>

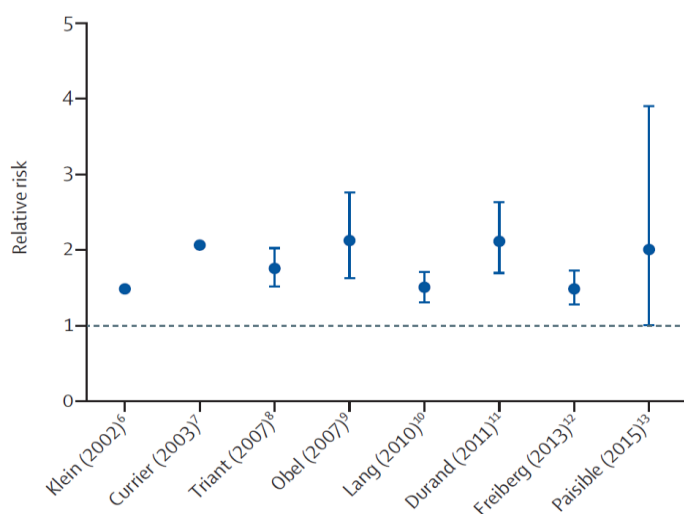
Estes doentes têm ainda outros factores de risco mais específicos como a activação imunitária e o estado inflamatório basal persistente inerente à infecção viral, os efeitos do próprio VIH e as alterações da coagulação, e ainda os efeitos secundários da TAR<sup>25-27</sup> (figura 2). Todos estes elementos se associam a um risco aumentado de DAC ou de aterosclerose.<sup>19,28</sup> Importa ainda referir que o abuso de cocaína, comum na Europa e América do Norte, se associa também a um risco aumentado de ocorrência de SCA.<sup>29</sup>



**Figura 2:** Fisiopatologia do desenvolvimento da aterosclerose em doentes infectados com o VIH; as linhas terminais indicam “redução” e as setas indicam “promoção” (adaptado de Nou E, et al, 2016)<sup>30</sup>

### 3.1.1 - Efeitos do VIH

Apesar dos factores de risco cardiovascular tradicionais serem mais prevalentes em doentes infectados com o VIH, inúmeros estudos mostraram que estes indivíduos, e após controlo dos factores de risco tradicionais, apresentam um risco relativo aumentado de 50 a 100% para doença das artérias coronárias (figura 3). Este dado sugere que a própria infecção pelo VIH contribui para a doença cardiovascular.<sup>30</sup>



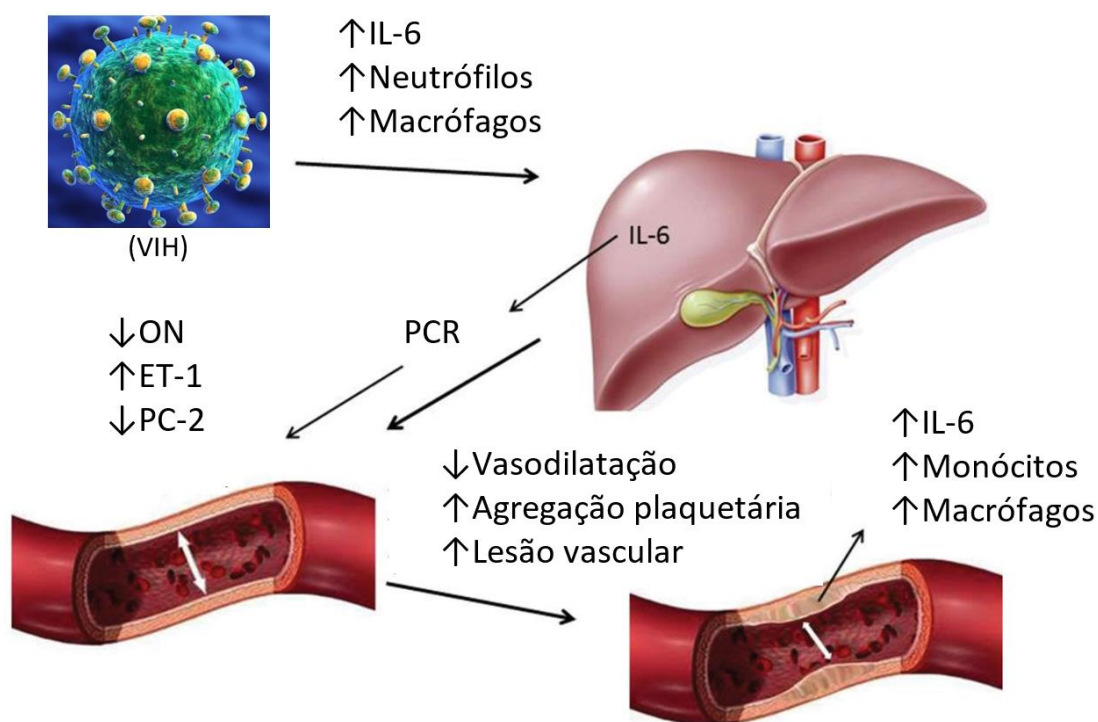
**Figura 3:** Risco relativo de DAC em doentes infectados pelo VIH em comparação com doentes não infectados (adaptado de Nou E, et al, 2016)<sup>30</sup>

Tal foi consubstanciado por diversos estudos que evidenciaram, com recurso a angiografia coronária e após controlo dos factores de risco cardiovascular tradicionais, uma maior prevalência de aterosclerose subclínica e de placas de aterosclerose (especialmente não calcificadas) das artérias coronárias em indivíduos infectados pelo VIH quando comparados com a população não infectada.<sup>31,32</sup> Por outro lado, a angiografia coronária mostrou também que as placas de ateroma destes doentes tinham uma maior prevalência de características morfológicas susceptíveis de causar instabilidade e consequente ruptura, como a capa fibrosa fina e um maior núcleo lipídico, facilitando a ocorrência de SCA.<sup>33</sup>

O VIH induz um estado crónico de inflamação, o qual é responsável pelo surgimento de alterações vasculares. O endotélio constitui a camada de células que reveste os vasos sanguíneos, contribuindo para a manutenção da homeostase vascular através da regulação do tónus vascular e da agregação plaquetária, nomeadamente através da produção de diversas substâncias, tais como o óxido nítrico (ON) e a prostaciclina-2 (PC-2). Quando há disfunção endotelial verifica-se desequilíbrio entre os processos de vasodilatação e de vasoconstrição, de agregação plaquetária e,

ainda, da cascata da coagulação. Estas alterações vasculares são facilitadas e desencadeadas pelo estado basal de inflamação que os indivíduos infectados pelo VIH apresentam.<sup>34,35</sup>

Sabe-se que o estado inflamatório desencadeado pelo VIH vai levar ao aumento da interleucina-6 (IL-6), uma citocina produzida pelos macrófagos e pelas células T. A IL-6 causa um aumento da produção de proteína C reactiva (PCR) pelos hepatócitos, a qual vai elevar a concentração de endotelina-1 e diminuir a actividade da enzima óxido nítrico sintetase (eONS), diminuindo assim a formação de ON.<sup>35</sup> Desta forma, ocorre uma diminuição da vasodilatação que vai levar ao aumento das forças de cisalhamento e, consequentemente, predispor à ocorrência de lesão vascular. Por outro lado, a PCR causa uma diminuição da produção de PC-2, a qual tem influência na regulação da agregação plaquetária, levando ao aumento da mesma nestes indivíduos (figura 4).<sup>34,36</sup>



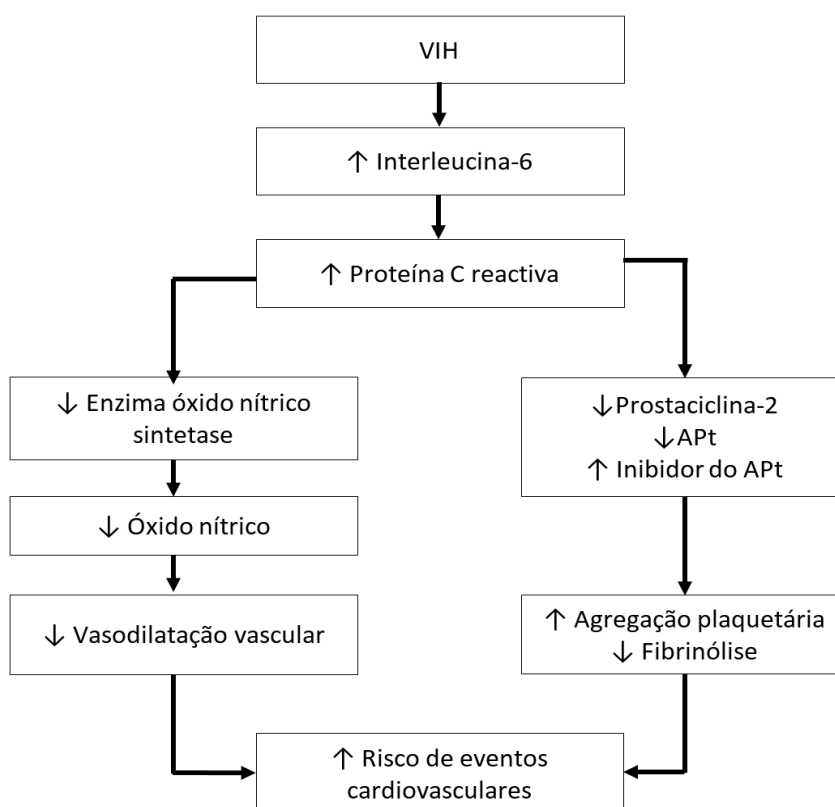
**Figura 4:** Relação entre o processo inflamatório consequente à infecção pelo VIH e as alterações vasculares; VIH – vírus da imunodeficiência humana, ON – óxido nítrico, ET-1 – endotelina-1, PCR – proteína C reactiva; PC-2 – prostaciclina-2; IL-6 – interleucina-6; (adaptado de Teixeira BC, et al, 2014)<sup>34</sup>

A TAR e a consequente redução da carga viral não normalizam completamente a actividade pró-inflamatória e a disfunção endotelial daí decorrente, pelo que estes indivíduos, mesmo com a doença controlada, vão apresentar um aumento do risco de eventos coronários.<sup>37</sup>

Alguns estudos mostram ainda que a PCR pode desregular o balanço entre os processos de coagulação e de fibrinólise ao provocar a diminuição da concentração do activador do

plasminogénio tecidual (APt), responsável pela lise de coágulos na parede vascular, e ao levar ao aumento da concentração do inibidor do activador do plasminogénio, que inibe o processo de fibrinólise. Deste modo, a formação de trombos vai estar facilitada nestes indivíduos.<sup>34</sup> Outro achado comum corresponde à elevação dos níveis de D-dímeros, um marcador da activação da cascata de coagulação, o que se compreende facilmente pela relação mencionada entre o processo inflamatório desencadeado pela infecção pelo VIH e as alterações da coagulação.<sup>38</sup> E embora os níveis de D-dímeros diminuam com a TAR, eles permanecem mais elevados do que na população sem infecção pelo VIH.<sup>38</sup>

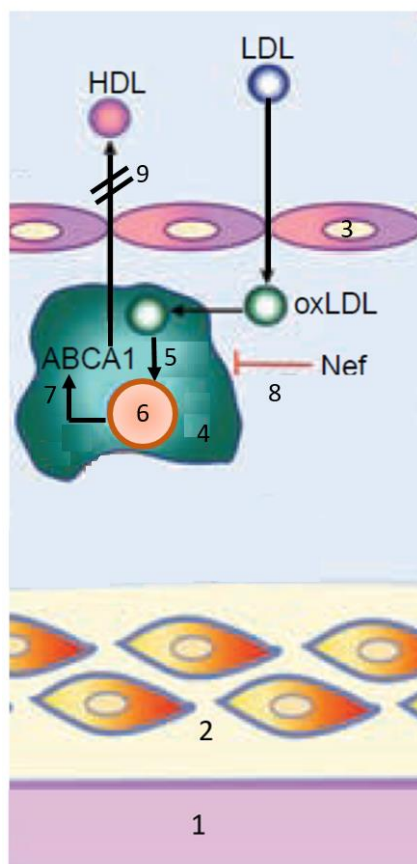
Portanto, a diminuição na produção de ON e PC-2 causada pelo aumento dos níveis séricos de IL-6 e de PCR e as alterações a nível da coagulação vão facilitar a ocorrência de lesão vascular e a formação de trombos e, por conseguinte, aumentar o risco de eventos cardiovasculares nesta população<sup>34</sup> (Figura 5).



**Figura 5:** Relação entre o VIH e o aumento do risco de eventos cardiovasculares;

APt – activador do plasminogénio tecidual (adaptado de Teixeira BC, et al, 2014)<sup>34</sup>

O metabolismo do colesterol desempenha um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose. O transporte reverso do colesterol, isto é, a transferência do colesterol acumulado nos tecidos para o c-HDL, nomeadamente dos macrófagos existentes nas paredes vasculares, é um mecanismo que se pensa ser protector contra a formação de placas ateroscleróticas. Um dos passos iniciais deste mecanismo consiste no efluxo de colesterol dos macrófagos, processo este que é mediado por uma proteína transmembranar denominada transportador A1 de cassete de ligação de ATP (ABCA1 – ATP-binding cassette transporter A1).<sup>39,40</sup> O genoma do VIH codifica, entre outras, a proteína Nef (negative factor), que é uma pequena proteína intranuclear acessória (formada por 200 a 215 aminoácidos), desprovida de complexo enzimático.<sup>41,42</sup> A designação de acessória advém do facto de, *in vitro*, a proteína Nef não ser essencial para a replicação do vírus, mas, *in vivo*, desempenhar um papel importante na infecção e na replicação viral ao interagir com as membranas celulares do hospedeiro.<sup>43</sup> Estudos *in vitro* mostraram uma associação entre a proteína viral Nef e o processo de aterosclerose, uma vez que se verifica que esta proteína é responsável pela inibição do ABCA1 e, conseqüentemente, pela diminuição da capacidade de efluxo de colesterol pelos macrófagos, aumentando deste modo, o risco cardiovascular destes doentes (figura 6).<sup>39,40</sup> Após instituição da TAR, a capacidade de efluxo de colesterol é melhorada.<sup>44</sup>



**Figura 6:** Representação da inibição do transporte reverso de colesterol pela proteína Nef do VIH: as partículas de LDL plasmáticas são internalizadas para o espaço subendotelial, onde sofrem um processo de oxidação (oxLDL – LDL oxidadas), sendo posteriormente endocitadas pelos macrófagos existentes na parede arterial. Uma vez no interior dos macrófagos, vai ocorrer, nos lisossomas, a digestão das partículas de oxLDL, com formação de colesterol livre. Deste modo, os macrófagos acumulam lípidos no seu interior que, mais tarde e por acção do ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1), vai ser captado pelas partículas de colesterol HDL (transporte reverso de colesterol);

1 – túnica adventícia; 2 – células musculares lisas; 3 – células endoteliais; 4 – macrófago; 5 – conversão lisossomal das oxLDL a colesterol livre; 6 – colesterol livre; 7 – transferência do colesterol livre para o ABCA1; 8 – inibição do ABCA1 dos macrófagos pela proteína viral Nef; 9 – transporte reverso de colesterol inibido;

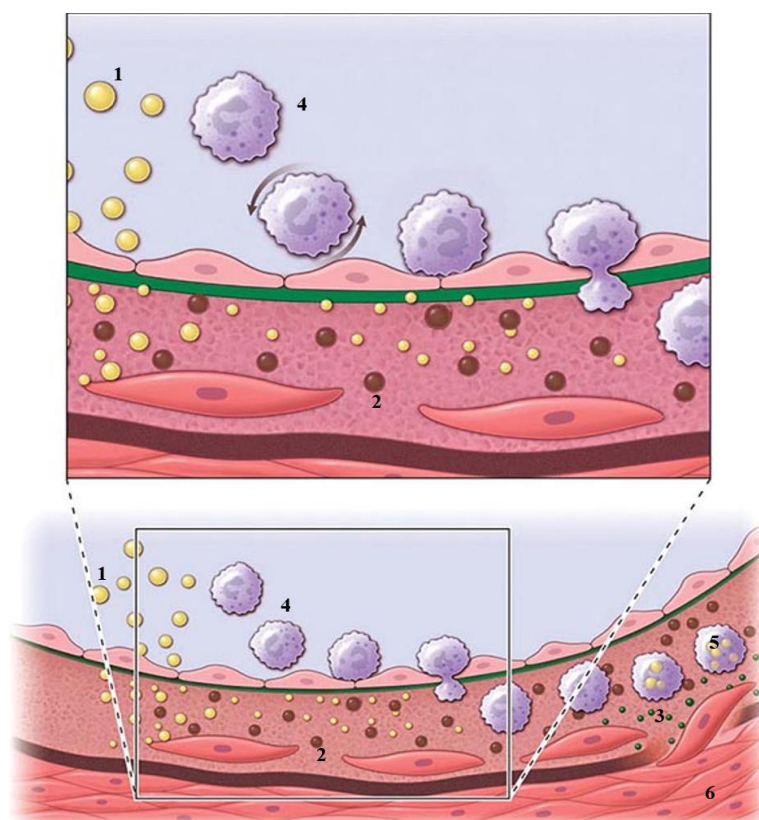
(adaptado de Nou E, et al, 2016)<sup>40</sup>



### 3.1.2 - Activação imunitária

O sistema imunitário tem um papel central no desenvolvimento da aterosclerose, especialmente os monócitos, os macrófagos e as células T. Os doentes infectados com o VIH apresentam um risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e de acidente vascular cerebral (AVC) superior à da restante população mesmo após controlo dos factores de risco tradicionais, o que sugere a existência de outros factores de risco tais como a activação imunitária.<sup>40</sup>

Como está ilustrado na figura 7, a acumulação de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (1) a nível endotelial, vai levar, mais tarde, à sua internalização. Uma vez na camada íntima arterial, as LDL vão sofrer um processo de oxidação (2) o que vai desencadear uma resposta inflamatória local com libertação de diversas citocinas (3) e consequente recrutamento de várias células inflamatórias, entre as quais os monócitos (4). Os monócitos vão entrar para o espaço subendotelial e dar origem aos macrófagos que, por sua vez, vão ingerir as partículas lipídicas e formar as células espumosas (5). Com o avançar do processo, vai ocorrer uma entrada e diferenciação contínuas dos monócitos em macrófagos com formação de células espumosas e, ainda, a migração de células musculares lisas (6), com a consequente progressão da placa aterosclerótica.<sup>1,45</sup>



**Figura 7:** Corte transversal de uma artéria com as etapas do desenvolvimento de uma placa aterosclerótica (vide texto para explicação); 1 – LDL; 2 – LDL's oxidadas; 3 – citocinas; 4 – monócitos; 5 – células espumosas; 6 – células musculares lisas (adaptado de Dennis Kasper, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19E.)<sup>1</sup>



Os monócitos podem classificar-se com base na expressão dos marcadores CD14 e CD16 em clássicos (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>-</sup>), intermediários/inflamatórios (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>+</sup>) e não clássicos/de patrulha (CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>++</sup>), com algumas subpopulações a terem efeitos pró-aterogénicos.<sup>30</sup> Na população em geral, os doentes que sofrem SCA têm um aumento da percentagem dos monócitos inflamatórios e não clássicos. Este perfil monocitário é também observado nos doentes infectados pelo VIH, o que sugere uma associação entre a acção do VIH e o aumento dos monócitos com características pró-aterogénicas.<sup>40</sup> Em diversos estudos realizados verificou-se que os marcadores séricos da activação monócito-macrófago, CD14 solúvel (CD14s) e CD163 solúvel (CD163s), se encontram aumentados nos doentes com infecção pelo VIH, e têm sido associados a inflamação arterial e aterosclerose coronária subclínica.<sup>46,47</sup> Deste modo, postula-se que a activação monócito-macrófago tenha um papel no desenvolvimento da doença cardiovascular (CV) em doentes infectados pelo VIH.<sup>30</sup>

Assim, o VIH pode aumentar o desenvolvimento da aterosclerose não só através da activação monócito-macrófago, mas também pela disfunção a nível dos macrófagos que, tal como já previamente detalhado, afecta o transporte reverso de colesterol.

A contribuição das células T no aumento do risco CV dos doentes infectados com o VIH permanece ainda desconhecida, com os estudos disponíveis a revelarem resultados contraditórios.<sup>48,49</sup> Deste modo, serão necessárias investigações futuras para estabelecer a possível influência das células T no risco de SCA.<sup>30</sup>

A TAR é responsável pela diminuição da activação imunitária mas não a suprime na sua totalidade pelo que estes indivíduos mantêm uma activação imunitária residual. A razão pela qual a supressão não é completa é de etiologia multifactorial,<sup>30</sup> podendo ser explicada pela ocorrência de co-infecções, pelos baixos níveis contínuos de replicação viral e pela translocação bacteriana intestinal. A co-infecção pelo citomegalovírus (CMV) nestes indivíduos ronda os 75 a 90 % e, por razões desconhecidas, a percentagem de células T CD8<sup>+</sup> específicas contra o CMV, em doentes sob TAR, é cerca de duas vezes superior à da população não infectada.<sup>50,51</sup> Deste modo, postula-se que a co-infecção pelo CMV é também responsável por um aumento da resposta imunitária, com elevação dos marcadores inflamatórios IL-6, PCR, CD14s e CD16s<sup>52</sup> (tabela 2).

A integridade da parede intestinal é influenciada tanto pelo sistema imunitário da camada mucosa intestinal como pela flora intestinal saprófita. Nos doentes infectados com o VIH, além de ocorrer uma inflamação da mucosa com depleção das células T CD4<sup>+</sup> do tecido linfático, vai também ocorrer uma alteração da flora intestinal. Estes dois eventos resultam no aumento da permeabilidade gastrointestinal e na consequente translocação bacteriana e activação imunitária do

hospedeiro.<sup>53</sup> Um estudo realizado mostrou que os doentes infectados pelo VIH apresentam níveis elevados de lipopolissacárido sérico (LPS), que constitui um componente das bactérias Gram-negativas e que se pensa ter origem na translocação bacteriana através do tracto gastrointestinal.<sup>53</sup> O LPS é um grande estimulador da activação dos monócitos e dos macrófagos, com consequente aumento de um dos seus marcadores de activação, o CD14s, o qual, como já referido acima, se pensa estar relacionado com a progressão da aterosclerose subclínica.<sup>54</sup> Por outro lado, estudos realizados mostraram ainda que o LPS se associa ao aumento da espessura do complexo média/íntima das artérias carotídeas. Estes factos sugerem a existência de uma relação entre a translocação bacteriana e o desenvolvimento da aterosclerose.<sup>54</sup> A TAR causa diminuição deste elemento bacteriano, apesar dos seus níveis permanecerem mais elevados do que na população sem infecção pelo VIH (tabela 2). Estes dados sugerem que apesar da TAR, os indivíduos infectados pelo VIH mantêm a translocação bacteriana, o que resulta numa activação imunitária crónica e consequente promoção da aterosclerose.<sup>30</sup>

<b>Marcadores séricos aumentados nos indivíduos VIH +</b>
CD14s
CD163s
IL-6
PCR
D-dímeros
Lipopolissacárido

**Tabela 2:** Marcadores séricos aumentados nos indivíduos infectados pelo VIH (VIH +) associados ao desenvolvimento de aterosclerose subclínica; CD14s – CD14 solúvel; CD163s – CD163 solúvel; IL-6 – interleucina-6; PCR – proteína C reactiva (adaptado de Funderburg NT, et al, 2016)<sup>46</sup>

### 3.1.3 - Efeitos da terapêutica anti-retroviral

Alguns fármacos anti-retrovirais associam-se a alterações metabólicas como a dislipidemia ou a lipodistrofia. Os primeiros sinais desta associação remontam a 1998, com a publicação de casos de EAM ocorridos em indivíduos jovens com VIH que se encontravam sob terapêutica com inibidores da protease (IP's), nomeadamente com ritonavir, e que apresentavam elevação dos níveis séricos de colesterol.<sup>14</sup>

As alterações no metabolismo lipídico que geralmente ocorrem em doentes sob TAR com alguns inibidores da transcriptase reversa nucleósidos (ITRN's), inibidores da transcriptase reversa não

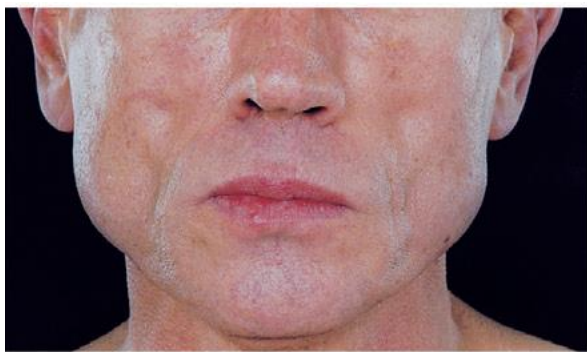
nucleósidos (ITRNN's) ou IP's, consistem no aumento dos triglicéridos, aumento do colesterol total com diminuição do colesterol HDL e aumento do colesterol LDL,<sup>55,56</sup> levando ao aumento do risco cardiovascular nesta população. Por outro lado, actualmente existem novos fármacos e fármacos de novas classes (inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITCI) e os antagonistas do receptor CCR5) com menor incidência de efeitos metabólicos deletérios<sup>30,55,56</sup> (tabela 3).

<b>Efeito no metabolismo lipídico</b>	<b>ITRN's</b>	<b>ITRNN's</b>	<b>IP's</b>	<b>ITCI</b>	<b>Antagonistas CCR5</b>
<b>Baixo</b>	Tenofovir Abacavir Lamivudina	Nevirapina Etravirina Rilpivirina	Atazanavir Atazanavir/R	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir	Maraviroc
<b>Intermédio</b>	Zidovudina Didanosina	Efavirenz	Saquinavir/R Darunavir/R		
<b>Elevado</b>	Stavudina		Fosamprenavir/R Lopinavir/R Tipranavir/R Indinavir/R		

**Tabela 3:** Potenciais efeitos no metabolismo lipídicos dos diferentes fármacos anti-retrovirais (adaptado de Calza L, et al, 2016)<sup>55</sup>

Os mecanismos subjacentes à dislipidemia induzida pelos fármacos anti-retrovirais são complexos e ainda não totalmente compreendidos. Estudos realizados mostraram que as alterações do metabolismo lipídico poderão ser causadas por diversos mecanismos, tais como o aumento da lipogénese hepática, a estimulação da produção hepática de triglicéridos ou através da indução do processo de lipodistrofia.<sup>55</sup> Nos indivíduos sob TAR, a lipogénese hepática estará aumentada por um efeito da TAR no incremento da concentração da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (PLERE-1). A PLERE-1 constitui uma proteína reguladora da biossíntese de ácidos gordos, de triglicéridos e de colesterol. A TAR vai diminuir a sua destruição a nível nuclear, com consequente aumento da sua concentração nos hepatócitos e, deste modo, promover a lipogénese hepática.<sup>57</sup> Postula-se ainda que a TAR tenha um efeito na estimulação da produção hepática de triglicéridos através de uma sobrerregulação das enzimas que participam na biossíntese dos triglicéridos.<sup>55</sup>

Alguns regimes de TAR levam à indução de lipodistrofia, o que se verifica em mais de 50% dos indivíduos sob esta terapêutica.<sup>58</sup> A lipodistrofia consiste na diminuição do tecido adiposo subcutâneo (lipoatrofia) na face e nos membros, e na acumulação de gordura visceral central e cervicodorsal (lipohipertrofia) (figura 8).<sup>15</sup> Os factores de risco para o desenvolvimento da lipodistrofia incluem o envelhecimento, a exposição cumulativa e o tratamento com alguns fármacos anti-retrovirais, nomeadamente a zidovudina e a stavudina.<sup>59</sup> Os mecanismos subjacentes à lipoatrofia incluem a inibição da diferenciação do adipócito pelos IP's e a alteração da função mitocondrial pelos ITRN's, com consequente diminuição da capacidade de captação intracelular de lípidos. Pelo contrário, os mecanismos implicados no desenvolvimento da lipohipertrofia são menos evidentes, sendo necessários pesquisas futuras para determinar a sua etiologia.<sup>58</sup> Deste modo, estes indivíduos vão apresentar dislipidemia com hipertrigliceridemia.<sup>15</sup> Por outro lado, dadas as alterações já mencionadas que ocorrem nos adipócitos, os indivíduos sob TAR vão apresentar também uma diminuição dos níveis de adiponectina.<sup>15</sup> A adiponectina é uma citocina produzida pelos adipócitos que tem como acções o aumento da sensibilidade à insulina, a inibição da gliconeogénese hepática, o aumento da captação de glicose e da oxidação dos ácidos gordos a nível muscular.<sup>1</sup> Assim, é fácil de compreender o aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento de insulino-resistência e de diabetes mellitus apresentado por estes indivíduos,<sup>15</sup> e consequente elevação do risco de eventos cardiovasculares.



(a)



(b)

**Figura 8:** Lipodistrofia em indivíduos infectados pelo VIH; (a) perda de tecido adiposo subcutâneo na face, (b) acumulação de tecido adiposo no dorso e abdómen (adaptado de Hemkens LG, et al, 2014)<sup>15</sup>

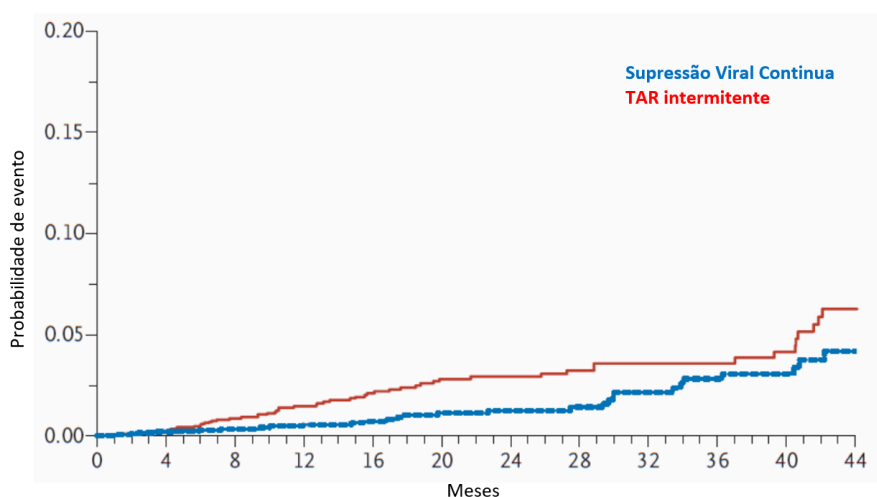
O ensaio “D:A:D study” procurou verificar a existência de relação entre 13 fármacos anti-retrovirais, sete ITRN’s (zidovudina, stavudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, abacavir e tenofovir), quatro IP’s (indinavir, nelfinavir, lopinavir-ritonavir e saquinavir) e dois ITRNN’s (efavirenz e nevirapina) e o aumento da incidência de EAM na população infectada pelo VIH.<sup>60</sup> Este estudo mostrou uma associação com a utilização dos IP’s, indinavir e lopinavir-ritonavir, e dos ITRN’s, abacavir e didanosina, não tendo sido estabelecida esta associação com os ITRNN’s, nem com os restantes IP’s e ITRN’s estudados.<sup>28,60</sup> Este estudo mostrou ainda que o risco de EAM aumentado associado aos IP’s não é totalmente explicado apenas pelas alterações lipídicas que ocorrem, permanecendo outros mecanismos por elucidar.<sup>28,60</sup>

Estes resultados vão de encontro ao conhecimento derivado de estudos previamente realizados podendo assim estabelecer-se uma relação provável com a utilização de indinavir, lopinavir-ritonavir e didanosina e o aumento do risco de EAM.<sup>60,61</sup> Em relação ao abacavir, os estudos existentes são contraditórios com alguns a apoiarem<sup>61,62</sup> os resultados do “D:A:D study” e outros a apresentarem conclusões opostas,<sup>63-65</sup> pelo que actualmente permanece a dúvida quanto à relação entre o abacavir e a incidência de EAM<sup>60,66</sup> (tabela 4).

<b>Classe farmacológica</b>	<b>Aumento da incidência de EAM</b>	<b>Sem relação com a incidência de EAM</b>	<b>Resultados contraditórios</b>
<b>IP’s</b>	Indinavir Lopinavir-ritonavir	Nelfinavir Saquinavir	
<b>ITRN’s</b>	Didanosina	Zidovudina Stavudina Zalcitabina Lamivudina Tenofovir	Abacavir
<b>ITRNN’s</b>		Efavirenz Nevirapina	

**Tabela 4:** Relação entre os fármacos anti-retrovirais e o seu efeito na incidência de EAM

No entanto, e apesar de todas particularidades referidas inerentes à TAR, a relação global risco-benefício dos fármacos anti-retrovirais permanece positiva, com estudos recentes a evidenciarem que a utilização precoce e contínua de fármacos anti-retrovirais com menor impacto metabólico se associa à diminuição do risco CV em doentes infectados pelo VIH.<sup>30</sup> O ensaio “SMART” demonstrou ainda que o benefício da supressão viral contínua na redução da morbilidade e mortalidade suplanta qualquer efeito deletério consequente aos fármacos anti-retrovirais (gráfico 4).<sup>67</sup> Além disso, outros estudos mostraram ainda que indivíduos com baixo número de células CD4+ e elevada carga viral apresentam maior incidência de eventos coronários, nomeadamente de EAM.<sup>26</sup>



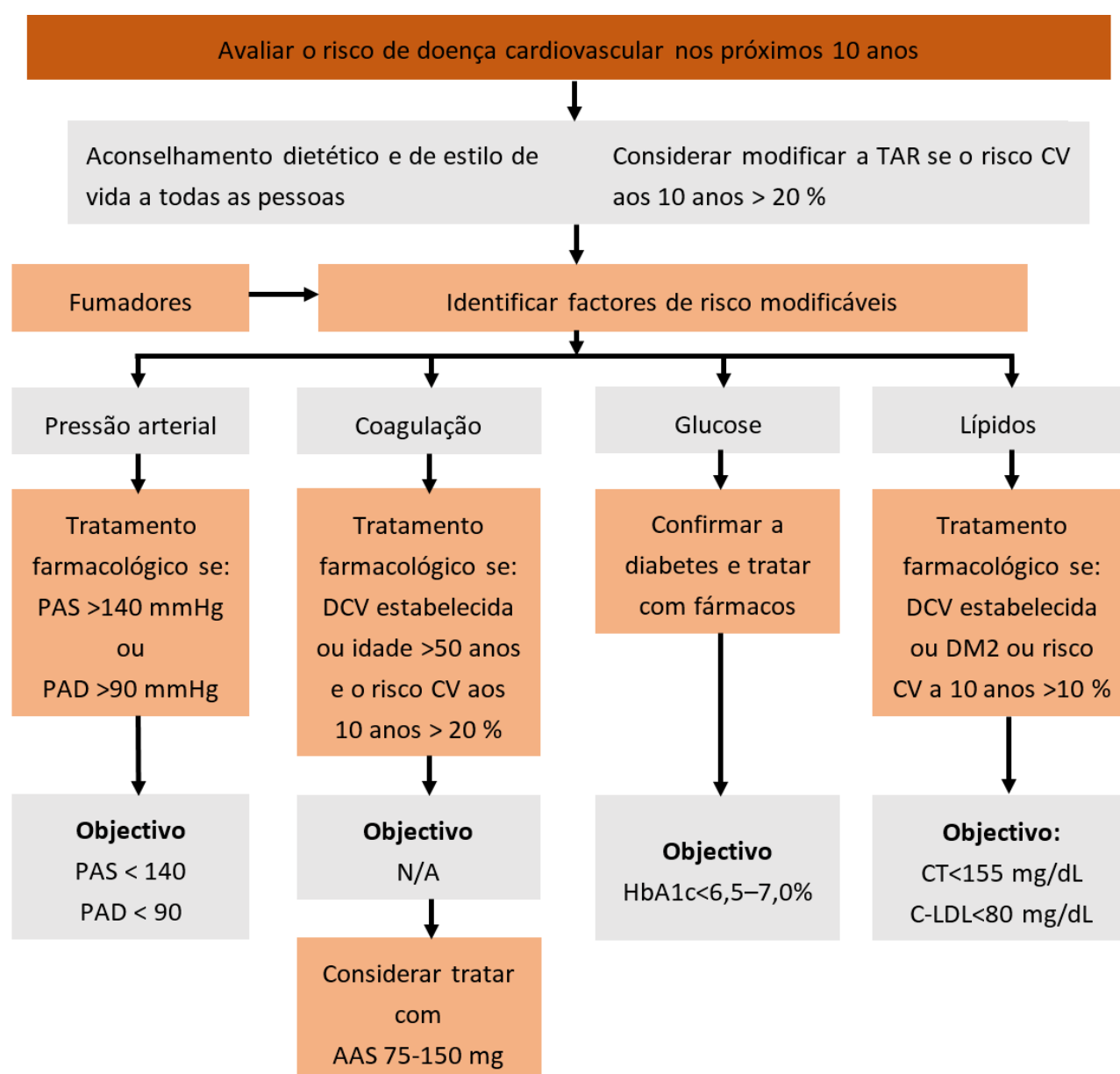
**Gráfico 4:** Comparação da probabilidade de morte por todas as causas em indivíduos infectados pelo VIH sob TAR contínua (supressão viral contínua) e TAR intermitente (adaptado de Gordin F, et al, 2006)<sup>67</sup>

### 3.2 – Manifestações

O espectro da DAC é semelhante à da restante população podendo manifestar-se através de isquemia silenciosa, de angina estável ou de SCA (que engloba a angina instável, EAM sem elevação do segmento S-T e EAM com elevação do segmento S-T). Nos indivíduos com infecção pelo VIH, a DAC é normalmente detectada aquando do primeiro episódio de SCA, o que em comparação com a população não infectada ocorre, em média, cerca de 10 anos mais cedo.<sup>5,14,68</sup> O indivíduo típico é um homem com idade inferior a 50 anos e com duração da doença superior a 8 anos, sob TAR (geralmente com IP), fumador e com dislipidemia.<sup>14</sup> A extensão da DAC é geralmente baixa, com 52,83 % dos indivíduos a apresentar doença de vaso único e 46,27 % dos indivíduos com doença a afectar mais de um vaso coronário.<sup>69</sup>

### 3.3 - Tratamento

Tal como na restante população, o rastreio e o diagnóstico precoce da presença de factores de risco cardiovascular são de grande importância nos indivíduos infectados pelo VIH e compreendem, nomeadamente, a realização de uma história clínica completa, a medição da pressão arterial, a obtenção de valor da glicemia em jejum e do perfil lipídico, assim como o cálculo do seu risco CV (figura 9).



**Figura 9:** Diagrama esquemático da intervenção terapêutica cardiovascular em doentes infectados pelo VIH; CV – cardiovascular; DCV – doença cardiovascular; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; PAS-pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; CT – colesterol total; AAS – ácido acetilsalicílico; N/A – não aplicável (adaptado de “European AIDS Clinical Society”, Outubro 2016)<sup>70</sup>

Como em todos os doentes, a primeira abordagem terapêutica deve incidir na promoção de um estilo de vida saudável através do incentivo à cessação tabágica, ao controlo do peso e à prática regular de exercício físico moderado (3 a 4 vezes por semana e duração de cerca de 40 minutos), como subir escadas, fazer caminhadas, passeios de bicicleta ou natação.<sup>55,71</sup> A dieta deve incluir frutas, vegetais, carnes magras, cereais integrais, devendo evitar-se os alimentos com elevado teor de açúcar, gorduras saturadas e o sal.<sup>55,71</sup>

Importa salientar a importância da cessação tabágica nestes doentes, pois a mesma associa-se a uma redução do risco de EAM de 42 %.<sup>72</sup> Deste modo, deve apostar-se na prevenção do consumo e instituir medidas não farmacológicas e, se necessário, farmacológicas para ajudar o doente a descontinuar o mesmo.

### **3.3.1 - Dislipidemia**

A dislipidemia ocorre em 70 a 80 % dos doentes infectados pelo VIH sob TAR, sobretudo naqueles que são tratados com regimes que incluem IP's, ITRN's e ITRNN's. Esta perturbação do metabolismo dos lípidos associa-se a um risco aumentado de doença das artérias coronárias pelo que a sua correcção é fundamental.<sup>55</sup>

A todos os doentes com infecção pelo VIH deve ser obtido um perfil lipídico após um mínimo de 8 horas de jejum, antes do início de tratamento, 3 a 6 meses após o início e depois anualmente se os valores se encontrarem dentro do limite da normalidade. No caso de surgir um valor alterado, deve-se insistir nas boas práticas de vida saudável e repetir o doseamento ao fim de 3 a 6 meses.<sup>73</sup>

Além da obtenção do perfil lipídico, a avaliação destes doentes deve incluir o cálculo do seu risco cardiovascular antes do início da TAR e anualmente.<sup>70</sup>

A Sociedade Europeia de Cardiologia sugere o início de terapêutica com estatina a todos os doentes infectados pelo VIH com dislipidemia de modo a obter-se um valor do c-LDL inferior a 100 mg/dl.

Por outro lado, o American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) recomenda a utilização da “Pooled Cohort Risk Assessment Equations” para prever o risco a 10 anos de doença aterosclerótica cardiovascular (EAM ou AVC), de modo a identificar aqueles que beneficiam de terapêutica hipolipemiente. O ACC/AHA recomenda que se inicie tratamento com estatina em doentes infectados com VIH e:

- Doença aterosclerótica cardiovascular
- Colesterol LDL > 190 mg/dL
- Diabetes Mellitus (DM)
- Risco a 10 anos de doença aterosclerótica cardiovascular >7,5% e idade entre os 40 e 75 anos



Existe ainda a equação de risco de Framingham que também tem sido aplicada a doentes com infecção pelo VIH e que tem mostrado um bom grau de desempenho, apesar de subestimar o risco de eventos coronários em doentes com VIH e fumadores e sobrestimar o risco de eventos coronários em doentes não fumadores.<sup>74</sup> Deste modo, têm sido propostos novos algoritmos para serem aplicados a estes indivíduos, tal como o modelo de previsão de risco de doença coronária da D:A:D, que tem em conta os factores de risco tradicionais, bem como os efeitos de alguns fármacos anti-retrovirais.<sup>74</sup> Contudo, este novo algoritmo não está ainda validado, não sendo deste modo actualmente recomendado como algoritmo único ou de referência.

A European AIDS Clinical Society (EACS) recomenda que se inicie terapêutica hipolipemiente se existir DCV estabelecida, ou DM2 ou risco cardiovascular aos 10 anos superior a 10 %. Este risco cardiovascular deve ser calculado recorrendo-se às equações disponíveis: equação de Framingham, score de risco da “EuroSida” ou outra que seja recomendada.<sup>70</sup> A EACS recomenda como objectivos terapêuticos desejáveis colesterol total <155 mg/dl e c-LDL <80 mg/dl.<sup>70</sup>

Se as alterações da dieta e do estilo de vida não forem suficientes para corrigir a dislipidemia ou o risco CV a 10 anos for igual ou superior a 20% deve considerar-se a modificação da TAR instituída por fármacos anti-retrovirais com menor impacto no metabolismo lipídico (tabela 1). No entanto, este novo regime de TAR deve manter a eficácia na supressão da carga viral.<sup>55,70</sup>

No caso das alterações da dieta, do estilo de vida e a alteração da TAR não serem suficientes para corrigir a dislipidemia, a utilização de terapêutica hipolipemiente é o próximo passo, com as estatinas a constituírem a 1ª linha. No entanto, tem de se ter em atenção as interacções farmacológicas pois a maioria das estatinas é metabolizada a nível hepático através do citocromo P450 3A4, que por sua vez é, respectivamente, inibido/induzido por alguns fármacos anti-retrovirais (IP's/ITRNN's), levando ao aumento/diminuição da sua concentração sérica e consequente possível hepatotoxicidade e miosite/diminuição do efeito hipolipemiente. Esta interacção é mais evidente com os IP's e com os ITRNN's. Deste modo, e considerando as interacções farmacocinéticas, deve-se utilizar como primeira linha terapêutica a rosuvastatina e, em alternativa, a pravastatina, a atorvastatina, a fluvastatina ou a pitavastatina.<sup>70</sup>

Em caso de intolerância às estatinas, as opções consistem na utilização de fibratos (1ª linha se hipertrigliceridemia >500 mg/dL), de ezetimibe ou de niacina, que não apresentam interacções farmacocinéticas relevantes com a TAR.<sup>55</sup>

Além do efeito no metabolismo lipídico, as estatinas associam-se ainda à redução da activação imunitária que ocorre nestes indivíduos, ao diminuir os níveis de CD14s, de monócitos não clássicos e a activação das células T. Deste modo, a terapêutica com estatinas vai ser responsável

também pela redução dos marcadores inflamatórios implicados no desenvolvimento da aterosclerose subclínica e nos eventos cardiovasculares nestes doentes.<sup>75</sup> No entanto, não existem actualmente estudos que evidenciem que a redução destes marcadores inflamatórios tenha impacto na diminuição do risco de doença CV.<sup>76</sup>

### **3.3.2 - Hipertensão arterial**

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) devem ser a primeira linha terapêutica dado os seus efeitos protectores na vasculatura, no metabolismo da glicose e na função renal, além de apresentarem menos interacções farmacocinéticas.<sup>14,70</sup> Em caso de necessidade de acrescentar fármacos para alcançar o objectivo terapêutico, podem ser usados os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos ou os diuréticos tiazídicos.<sup>70</sup> O objectivo terapêutico consiste em atingir uma pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg e uma pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg.<sup>70</sup>

### **3.3.3 - Diabetes Mellitus**

A todos os doentes com infecção pelo VIH deve ser feita a avaliação do metabolismo da glicose (obtenção do valor da glicemia em jejum ou da hemoglobina glicada) antes do início do tratamento com fármacos anti-retrovirais, 3 a 6 meses depois se o valor se encontrar alterado e anualmente caso os valores se encontrem dentro dos limites da normalidade.<sup>73</sup> Nos doentes aos quais seja diagnosticada DM (glicemia em jejum >126 mg/dL), deve ser realizado anualmente exame oftalmológico, consulta do pé diabético e avaliada a microalbuminúria urinária. Em relação aos fármacos, deve ser preferida a metformina, podendo associar-se uma sulfonilureia no caso de o objectivo terapêutico (HbA1c 6,5 – 7% ) não ser atingido.<sup>70</sup>

### **3.3.4 - Antiagregação plaquetária**

A prescrição de antiagregantes deve ser feita se existir doença cardiovascular estabelecida ou em doentes com idade superior a 50 anos e risco CV a 10 anos superior a 20%.<sup>70</sup> Como prevenção primária em doentes com risco de DAC elevado deve ser dada aspirina 75-150 mg,<sup>70</sup> a qual é responsável por uma redução de 10 a 20 % do risco de doença CV, para além de parecer exercer efeitos na redução da activação imunitária dos doentes infectados pelo VIH.<sup>77,78</sup> Estão descritas interacções farmacológicas entre o clopidogrel e os IP's (atazanavir, darunavir e lopinavir) e a etravirina, um ITRNN,<sup>70</sup> e do prasugrel e do ticagrelor com os IP's<sup>79,80</sup> com aparente diminuição significativa da actividade antiagregante do clopidogrel e do ticagrelor, mas não do prasugrel.<sup>70</sup>

### 3.3.5 - Lipodistrofia

O tratamento da lipodistrofia tem como principal medida a evicção dos regimes de TAR mais implicados no seu desenvolvimento, tendo recentemente sido aprovado nos EUA e no Canadá um fármaco análogo do factor libertador da hormona de crescimento, o tesamorelin. Estudos realizados mostraram que o tesamorelin é responsável por uma redução do tecido adiposo visceral, do colesterol total e dos triglicéridos, e um aumento do c-HDL.<sup>30,81,82</sup> No entanto, os efeitos na doença cardiovascular ainda não foram investigados, bem como os seus efeitos potenciais na prevenção da lipodistrofia.

### 3.3.6 - Síndrome Coronário Agudo

Perante a ocorrência de um SCA, o doente com infecção pelo VIH deve ser abordado de igual forma à da restante população.<sup>14</sup>

Em vários estudos realizados verificou-se que o método de revascularização coronária mais frequentemente utilizado consiste na intervenção coronária percutânea, seguida pela cirurgia de revascularização coronária e pela terapêutica médica otimizada.<sup>14</sup> A taxa de re-estenose de stent ou a incidência de complicações pós-cirúrgicas após *bypass* das artérias coronárias, no primeiro ano, não diferiram quando comparados com indivíduos sem infecção pelo VIH.<sup>83</sup>

Salienta-se que, de acordo com o referido previamente, a dupla antiagregação plaquetária pode ser realizada com aspirina e outro dos fármacos antiagregantes referidos (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor), tendo no entanto sempre presente as interações farmacológicas já mencionadas e, por isso, a eventual necessidade de alterar o regime de TAR. A restante medicação recomendada após SCA, se indicada, pode incluir, tal como na restante população, beta-bloqueante, IECA, estatina e inibidor da bomba de prótons (IBP). Em relação aos IBP's, estão descritas interações com os IP's atazanavir e ritonavir.<sup>70</sup> Deste modo, devem evitar-se os regimes de TAR contendo estes fármacos ou, se tal não for possível e de modo a evitar interações farmacológicas, o IBP deve ser administrado 12 horas antes da terapêutica anti-retroviral.<sup>70</sup>

Quando se comparou a mortalidade e a taxa de re-enfartes aquando do internamento hospitalar pelo episódio agudo, não foram encontradas diferenças para a restante população. No entanto, a longo prazo, verificou-se uma maior recorrência de eventos isquémicos nestes doentes.<sup>83,84</sup>

## **4 - Conclusão**

A prevalência de doença coronária nos indivíduos infectados pelo VIH não só é elevada, como é superior e mais precoce do que na população não infectada, desde que, com a introdução da TAR, a esperança média de vida do indivíduo infectado se tornou idêntica à da população não infectada. Para tal contribui a superior prevalência naquela população dos factores de risco cardiovascular tradicionais, bem como de outros factores inerentes à infecção pelo VIH, como o efeito directo do vírus, o estado inflamatório crónico e a própria TAR, havendo ainda muito por descobrir quanto aos seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Todavia, o reconhecimento crescente destes factores tem levado, progressivamente, à utilização preferencial de regimes terapêuticos anti-retrovirais mais eficazes na redução da carga viral e do estado inflamatório, e menos interferentes no metabolismo, bem como ao reconhecimento precoce e controlo agressivo dos factores de risco cardiovascular. O incentivo à adopção de estilos de vida saudável e à cessação tabágica são de interesse primordial. Finalmente, a terapêutica dirigida à doença coronária estabelecida e ao SCA não deve diferir da da restante população, com a ressalva do cuidado acrescido a ter com a prevenção das interacções medicamentosas.

## **4 - Agradecimentos**

À Dra Mónica Mendes Pedro, pela sua orientação, apoio, opiniões críticas e ainda total disponibilidade mostradas ao longo do período de realização do meu trabalho final de mestrado.

Ao Dr António Pais Lacerda pela disponibilização de artigos científicos.

Aos meus familiares, amigos e namorada que sempre me incentivaram.

## 5 – Referências Bibliográficas

1. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Ed.*
2. Ivor Benjamin, Robert Griggs, Edward Wing, Fitz JG. *Cecil Essentials of Medicine 9th Ed.*; 2016.
3. AIDS Virus(HIV) Under Electron Microscope. <http://imgur.com/rCdvo2P>. Accessed November 20, 2016.
4. The Human Immunodeficiency Virus (HIV) anatomy. <https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/images/hivstructurefigure1.jpg>. Accessed November 20, 2016.
5. Pham T Van, Torres M. Human Immunodeficiency Virus Infection-Related Heart Disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(3):613-622.
6. Mavroudis CA, Majumder B, Loizides S, Christophides T, Johnson M, Rakhit RD. Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1147-1153.
7. Clarke A. What is a chronic disease? The effects re-definition in HIV and AIDS. *Soc Sci Med J.* 1994;39(4):591-597.
8. Lumsden RH, Bloomfield GS. The Causes of HIV-Associated Cardiomyopathy: A Tale of Two Worlds. *Biomed Res Int.* 2016;1:1-9.
9. UNAIDS. Fast-Track: Ending the AIDS Epidemic by 2030. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2686\\_WAD2014report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf). Published 2014. Accessed November 6, 2016.
10. Global Statistics of UNAIDS. [http://www.unaids.org/sites/default/files/documents/20141118\\_FS\\_WADreport\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/documents/20141118_FS_WADreport_en.pdf). Accessed November 13, 2016.
11. UNAIDS. AIDS by the numbers 2015. 2016;1:1-11.
12. Wit D, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012;41(November 2011):433-445.
13. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F, York N. Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J.* 2004;147(1):55-59.
14. Boccara F, Lang S, Meuleman C, et al. HIV and Coronary Heart Disease Time for a Better Understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(5):511-523.
15. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1373-1381.
16. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation , Coagulation and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Individuals. *PLoS One.* 2012;7(9):1-8.
17. Nadel J, Holloway CJ. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection : an unmet need. *HIV Med.* 2016;1:1-8.
18. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 ( national survey ): trends since 2000. *AIDS.* 2014;28:1181-1191.
19. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;92(7):2506-2512.
20. Carrascal A, Lavigne AE. Smoking Among HIV Positive New Yorkers : Prevalence , Frequency , and Opportunities for Cessation. *AIDS Behav.* 2010;14:824-835.
21. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, et al. Ten-Year Predicted Coronary Heart Disease Risk in HIV-Infected Men and Women. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1074-1081.
22. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2003;21:1377-1382.
23. Perelló R, Pérez I, Mateo MG, et al. Differences between HIV-infected and uninfected adults in the contributions of smoking , diabetes and hypertension to acute coronary syndrome: two parallel case-control studies. *HIV Med.* 2013;2011(July 2011):40-48.
24. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1 – Infected Individuals : A Nationwide , Population-Based Cohort Study. *HIV/AIDS.* 2013;56(5):727-734.
25. Mangili A, Polak JF, Quach LA, Gerrior J, Wanke CA. Markers of Atherosclerosis and Inflammation and Mortality in Patients with HIV Infection. *Atherosclerosis.* 2012;214(2):468-473.

26. Lang S, Mary-krause M, Simon A, et al. HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. 2012;55:600-607. doi:10.1093/cid/cis489.
27. Baker J V, Neuhaus J, Duprez D, et al. Changes in Inflammatory and Coagulation Biomarkers A Randomized Comparison of Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(1):36-43.
28. Reiss P, Sabin CA, Weber R, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723-1735.
29. Muga R, Serra J, Sanvisens A, Carrillo X, Curo A, Bayes-genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:1244-1250.
30. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;8587(15):1-13.
31. Janet Loa, Suhny Abbarab, Leon Shturmanc, Anand Sonic, Jeffrey Weia, Jose A. Rocha-Filhoc, Khurram Nasirc,d and SKG. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2011;24(2):243-253.
32. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations between HIV Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Ann Intern Med*. 2014;160(7):458-467.
33. Markella V. Zanni, M.D, Suhny Abbara, M.D, Janet Lo, M.D., M.MSc., Bryan Wai, M.D, David Hark, B.S., Eleni Marmarelis, B.A., and Steven K. Grinspoon MD. Increased Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability by Coronary Computed Tomography Angiography in HIV-Infected Men. *AIDS*. 2014;27(8):1263-1272.
34. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras*. 2014;13(2):108-115.
35. Mazzuca P, Caruso A, Caccuri F. HIV-1 infection , microenvironment and endothelial cell dysfunction. *New Microbiol*. 2016;39(3):163-173.
36. Mayne E, Funderburg NT, Sieg SF, et al. Increased platelet and microparticle activation in HIV infection upregulation of P-selectin and tissue factor expression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;59(February 2009):340-346.
37. Wang T, Yi R, Green LA, et al. Increased cardiovascular disease risk in the HIV-positive population on ART\_ potential role of HIV-Nef and Tat. *Cardiovasc Pathol*. 2016;24(5):279-282.
38. Neuhaus J, Jr DRJ, Baker J V, et al. Markers of Inflammation, Coagulation and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1788-1795.
39. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et al. Human Immunodeficiency Virus Impairs Reverse Cholesterol Transport from Macrophages. *PLoS Biol*. 2006;4(11):1970-1983.
40. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation , immune activation , and cardiovascular disease in HIV. *AIDS*. 2016;30:1495-1509.
41. Duffy P, Wang X, Lin PH, Yao Q, Chen C. HIV Nef Protein Causes Endothelial Dysfunction in Porcine Pulmonary Arteries and Human Pulmonary Artery Endothelial Cells1. *J Surg Res*. 2009;156(2):257-264.
42. Wang T, Green LA, Gupta SK, et al. Transfer of intracellular HIV Nef to endothelium causes endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2014;9(3):1-11.
43. Gondim MVC, Argañaraz ER. Mecanismos Moleculares das Proteínas Acessórias Nef e Vpu relacionados à Patogênese do HIV-1. *Tese Pós-Graduação em Patol Mol Univ Brasília*. 2015.
44. Lo J, Rosenberg ES, Fitzgerald ML, et al. High-Density Lipoprotein-Mediated Cholesterol Efflux Capacity Is Improved by Treatment With Antiretroviral Therapy in Acute Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:1-9.
45. Moore KJ, Tabas I. The Cellular Biology of Macrophages in Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-355.
46. Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, et al. Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome. *Blood J*. 2016;120(23):4599-4609.
47. Mckibben RA, Margolick JB, Grinspoon S, et al. Elevated Levels of Monocyte Activation Markers Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in Men With and Those Without HIV Infection. *J Infect Dis*. 2015;211:1219-1228.
48. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. T Cell Activation and Senescence Predict Subclinical Carotid Artery Disease in HIV-Infected Women. *J Infect Dis*. 2011;203:452-463.

49. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, et al. Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis.* 2014;210:1248-1259.
50. Lichtner M, Cicconi P, Vita S, et al. Cytomegalovirus Coinfection Is Associated With an Increased Risk of Severe Non – AIDS-Defining Events in a Large Cohort of HIV-Infected Patients. *J Infect Dis.* 2015;211:178-186.
51. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, et al. Cytomegalovirus-Specific T Cells Persist at Very High Levels during Long-Term Antiretroviral Treatment of HIV Disease. *PLoS One.* 2010;5(1):1-9.
52. Women H-infected, Lurain NS, Hanson BA, Hotton AL, Weber KM. The Association of Human Cytomegalovirus with Biomarkers of Inflammation and Immune Activation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(2):134-143.
53. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006;12(12):1365-1371.
54. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of Microbial Translocation and Macrophage Activation: Association With Progression of Subclinical Atherosclerosis in HIV-1 Infection. *J Infect Dis.* 2012;206:1558-1567.
55. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, Re MC, Viale P. Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1451-1465.
56. Sension M, Deckx H. Lipid Metabolism and Lipodystrophy in HIV-1-Infected Patients : The Role Played by Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *AIDS.* 2015;17:21-36.
57. Miserez AR, Muller PY, Spaniol V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS.* 2002;16(12):1587-1594.
58. Stanley TL, Grinspoon SK. Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. *J Infect Dis.* 2012;205(Suppl 3):383-390.
59. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy , lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy : contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS.* 2010;14(3):F25-F30.
60. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318-330.
61. Sabin CA, Worm SSW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371(9622):1417-1426.
62. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: A cohort and nested case-control study using Quebec's Public Health Insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(3):245-253.
63. Cutrell A, Brothers C, Yeo J, Hernandez J, Lapierre D. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction. *Lancet.* 2008;371(9622):1413.
64. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):84-91.
65. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(4):441-447.
66. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccara F. Abacavir and cardiovascular risk: Reviewing the evidence. *AIDS.* 2010;7(3):127-133.
67. Gordin F, Med- WVA, Abrams D, et al. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2283-2296.
68. Boccara F. Acute coronary syndrome in HIV-infected patients. Does it differ from that in the general population? *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(11-12):567-569.
69. D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: A meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J.* 2012;33(7):875-880.

70. Ryom L, Lundgren JD, Gatell JM, Rockstroh JK, Furrer H. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 8.1, October 2016. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf). Published 2016. Accessed November 6, 2016.
71. Jakicic JM, Miller NH, Lichtenstein AH, et al. 2013 AHA / ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2960-2984.
72. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV- Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1415-1423.
73. Services D of H and H. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults. 2016. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adult- andAdolescentGL.pdf>.
74. Reiss P, Weber R, Friis-møller N, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients : the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:491-501.
75. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;68(4):396-404.
76. Eckard AR, Meissner EG, Singh I, McComsey GA. Cardiovascular Disease, Statins and HIV. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl 2):83-92.
77. Longenecker CT, Sullivan C, Baker J V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):216-225.
78. Brien MO, Montenont E, Hu L, Nardi MA. Aspirin Attenuates Platelet Activation and Immune Activation in HIV-1-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy A Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;63(July 2012):280-288.
79. Daali Y, Ancrenaz V, Bosilkovska M, Dayer P, Desmeules J. Ritonavir inhibits the two main prasugrel bioactivation pathways in vitro: a potential drug–drug interaction in HIV patients. *Metabolism*. 2011;60(11):1584-1589.
80. Niloufar Marsousi, Caroline F. Samer, Pierre Fontana, Jean Luc Reny, Serge Rudaz, Jules A. Desmeules YD. Co-administration of ticagrelor and ritonavir Towards prospective dose adjustment to maintain an optimal platelet inhibition using PBPK approach. *Accept Artic.*:1-29. doi:10.1002/cpt.407.
81. Lee H, Ph D, Torriani M, Grinspoon SK. Effect of Tesamorelin on Liver Fat and Visceral Fat in HIV-Infected Patients With Abdominal Fat Accumulation A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;312(4):380-389.
82. Manuscript A. Effects of Growth Hormone Releasing Hormone on Visceral Fat, Metabolic and Cardiovascular Indices in Human Studies. *Growth Horm IGF Res*. 2016;25(2):59-65.
83. Boccara F, Mary-krause M, Teiger E, et al. Coronary heart disease Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients : characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J*. 2011;32:41-50.
84. Matetzky S, Domingo M, Kar S, et al. Acute Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency Virus– Infected Patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:457-460.



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

O aluno nº 14 123,

---

Gonçalo Miguel Martins dos Santos